E

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE N° 3

Travail des Laboratoires de chimie biologique de la Faculté de médecine de Montpellier
(Professeur E. DERRIEN)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE PHYSIOPATHOLOGIQUE DE LA CRÉATININÉMIE

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 22 mars 1924

PAR

BOUKOVALA (Alexandre)

Né à Svilaïnats (Serbie), le 8 novembre 1898
Lauréat de la Faculté de médecine
Prix Swiecicki (1923)

Pour Obtenir le Grade de Docteur d'Université

(MENTION MÉDECINE)

Examinateurs de la Thèse	DERRIEN, Professeur.	*Président.*
	JEANBRAU, Professeur.	
	CARRIEU, agrégé.	*Assesseurs.*

MONTPELLIER
IMPRIMERIE « L'ABEILLE » (Coopérative Ouvrière)
14, Avenue de Toulouse. — Téléphone : 8-78

1924

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE PHYSIOPATHOLOGIQUE

DE LA

CRÉATININÉMIE

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE N° 3

Travail des Laboratoires de chimie biologique de la Faculté de médecine de Montpellier
(Professeur E. DERRIEN)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE PHYSIOPATHOLOGIQUE DE LA CRÉATININÉMIE

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 22 mars 1924

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

PAR

BOUKOVALA (Alexandre)

Né à Svilaïnats (Serbie), le 8 novembre 1898
Lauréat de la Faculté de médecine
Prix Swiecicki (1923)

Pour Obtenir le Grade de Docteur d'Université

(MENTION MÉDECINE)

Examinateurs de la Thèse :
DERRIEN, Professeur. *Président.*
JEANBRAU, Professeur.
CARRIEU, agrégé. *Assesseurs.*

MONTPELLIER
IMPRIMERIE « L'ABEILLE » (Coopérative Ouvrière)
14, Avenue de Toulouse. — Téléphone : 8-78

1924

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Professeurs

Anatomie	MM. GILIS.
Histologie	VIALLETON.
Physiologie	Ch. HEDON.
Chimie biologique et médicale	DERRIEN.
Physique médicale	PECH.
Botanique et histoire naturelle médicales	N...
Anatomie pathologique	GRYNFELTT.
Microbiologie	LISBONNE.
Pathologie et thérapeutique générales	BOSC.
Pathologie médicale et clinique propédeutique	RIMBAUD.
Thérapeutique et matière médicale	VIRES.
Hygiène	H. BERTIN-SANS.
Médecine légale et médecine sociale	GAUSSEL.
Clinique médicale	DUCAMP. VEDEL.
Clinique chirurgicale	FORGUE, *assesseur* ESTOR.
Clinique obstétricale	VALLOIS.
Clinique des maladies mentales et nerveuses	EUZIERE, *doyen*.
Clinique ophtalmologique	TRUC.
Clinique des maladies des enfants	LEENHARDT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	MASSABUAU.
Clinique gynécologique	DE ROUVILLE.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURET.
Clinique des maladies des voies urinaires	JEANBRAU.
Accouchements (Ch. de c.)	P. DELMAS.

Honorariat

Doyens honoraires : MM. VIALLETON et MAIRET.
Professeurs honoraires : MM. E. BERTIN-SANS, RODET, BAUMEL, TEDENAT, MAIRET, GRANEL
Secrétaires honoraires : MM. GOT et IZARD.

Chargés de Cours complémentaires

Anatomie	MM. J. DELMAS.
Clinique propédeutique de chirurgie	RICHE.
Clinique des maladies syphilitiques et cutanées	MARGAROT.
Médecine opératoire	SOUBEYRAN.
Pathologie externe	ETIENNE.
Pathologie chirurgicale et expérimentale	LAPEYRE.
Accouchements	P. DELMAS, prof.
Histoire naturelle médicale	GALAVIELLE.
Matière médicale	CABANNES.
Chimie appliquée à la clinique	FLORENCE.
Clinique des maladies des vieillards	BOUDET.
Pathologie médicale	CARRIEU.
Hydrologie et climatologie	GIRAUD.
Histologie	TURCHINI.
Physiologie	L. HEDON.
Stomatologie	Dr WATON.

Agrégés en exercice

Médecine	MM. MARGAROT. GIRAUD. BOUDET. CARRIEU.	Chirurgie	MM. RICHE. ETIENNE. LAPEYRE.
Anatomie	J. DELMAS.	Physique	LAMARQUE.
Chimie	FLORENCE.	Histologie	TURCHINI.
Histoire natur.	GALAVIELLE CABANNES.	Ophtalmogie	VILLARD.
		Physiologie	L. HEDON.

Examinateurs de la thèse :

MM. DERRIEN, prof., *président.*
JEANBRAU, professeur.
MM. CARRIEU, agrégé.

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur ; qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

A MA MÈRE

A. BÓUKOVALA.

A MA TANTE ET A MON ONCLE
ZORKA ET VOYA MICHAILOVITCH

A. BOUKOVALA.

AVANT-PROPOS

Arrivé au terme de nos études médicales, qu'il nous soit permis aujourd'hui de manifester ici toute notre reconnaissance envers la noble nation française dont nous avons pu apprécier durant plusieurs années la grande générosité envers ceux qui chassés par l'envahisseur se sont brutalement trouvés sans foyer et sans pays. Ce sera avec une légitime fierté que nous emporterons chez nous un peu de cette science française dont nous nous efforcerons de répandre les bienfaits.

Nous considérons qu'il est aussi pour nous un agréable devoir à remplir en exprimant l'hommage de notre gratitude à tous les maîtres de cette antique Faculté de médecine qui par leur bienveillance jointe à leur direction si éclairée nous ont encouragé dans nos études et facilité notre tâche future.

A M. le professeur Derrien qui nous a réservé le meilleur accueil dans les laboratoires de recherches placés sous sa haute direction, et qui a daigné nous donner une nouvelle preuve de l'intérêt qu'il portait à notre travail en acceptant la présidence de notre thèse, nous sommes heureux d'adresser nos remerciements les plus chaleureux !

Nous tiendrons toujours en particulière estime M. le professeur Jeanbrau qui ne cessa de nous donner des marques d'amitié et dont l'enseignement essentiellement pratique sera pour nous le plus précieux dans l'accomplissement de notre carrière. Qu'il soit assuré de notre profonde gratitude.

Nous avons aussi l'agréable devoir de remercier M. le professeur agrégé Carrieu de la sympathie qu'il nous a toujours accordée et de l'honneur qu'il nous fait de siéger dans notre jury de thèse.

Nous ne saurions enfin jamais assez remercier notre excellent ami le docteur Paul Cristol, chef des travaux de chimie biologique, qui s'est acquis toute notre reconnaissance non seulement en nous donnant tous les jours ses nombreuses preuves de franche et sincère camaraderie, mais encore en nous prodiguant ses précieux conseils durant la longue élaboration de ce travail entrepris sous sa direction si bienveillante et si autorisée.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE PHYSIOPATHOLOGIQUE DE LA CRÉATININÉMIE

INTRODUCTION. — HISTORIQUE

L'étude des constituants azotés non protéiques du sérum sanguin dans les néphrites urémigènes a pris depuis les travaux de Widal une importance clinique considérable. Cependant, alors qu'en France à la suite de « l'école de Cochin » on s'attachait depuis 1909 à l'étude de « l'azotémie », en Amérique avec Folin, Myers, Benedict, etc., on s'efforçait de rechercher la valeur de la rétention des différents composés azotés résultant de la désintégration des protides alimentaires, nucléaires, cytoplasmiques et humoraux : urée, acides aminés, acide urique, créatinine. C'est ainsi que grâce aux travaux américains, malheureusement très fragmentaires pour la plupart, on a pu étudier la rétention azotée en échelon de la néphrite urémigène. Cette étude a été reprise en France, à Montpellier depuis 1921, aux laboratoires de chimie biologique et à la clinique des maladies des voies urinaires. La première partie de ces recherches a été déjà résumée dans la thèse de Nikolitch (Montpel-

lier, 1923) qui montre bien l'intérêt du dosage de l'acide urique du sérum au point de vue du diagnostic précoce des rétentions azotées. Poursuivant ces recherches, nous tâcherons d'exposer dans ce travail l'importance du dosage de la créatinine dans le sang.

La pratique du dosage de la créatinine du sang est d'une date relativement très récente. Les premiers travaux concernant cette question ne datent que de 1913, avec un travail d'Otto Folin. Avant cette date, toutes les recherches se sont bornées à étudier la créatinine dans l'urine et à élucider le métabolisme de cette substance dans l'organisme. Ces travaux ont été très nombreux et il nous faut particulièrement citer le travail documenté de Mlle Marcelle Wahl (Thèse de Paris, 1918).

C'est grâce à l'école américaine, et en particulier à Otto Folin, qui a le premier donné une technique précise pour le dosage de la créatinine dans le sang, que plusieurs auteurs : Myers, Lough, Fine, Campbell, Tcherkoff, Rosenberg et d'autres se sont plus spécialement attachés à l'étude de la créatininémie.

Parmi ces travaux, il nous faut mentionner ceux de Myers résumés dans son livre récent « Pratical chemical analysis of blood », dans lequel l'auteur, après avoir donné la technique du dosage de la créatinine (technique d'Otto Folin légèrement modifiée), expose les résultats de ses dosages effectués surtout dans les cas de néphrites urémigènes et à l'aide desquels il démontre l'importance que le dosage de la créatinine présente au point de vue pronostique dans les néphrites urémigènes.

En France, les travaux originaux manquent sur cette question pourtant digne d'intérêt et Nathan a le premier exposé dans une revue d'ensemble de la « Presse médicale » (n° 88,1922) les travaux concernant la créatini-

némie. Il souligne, en exposant les résultats obtenus par l'école américaine, l'importance de l'étude de la créatininémie et recommande le dosage de la créatinine dans le sang, dosage qui complète et précise les données obtenues par le dosage de l'urée sanguine.

Depuis 1921, nous avons entrepris l'étude de la créatininémie dans les diverses affections et avec P. Cristol nous avons publié les résultats obtenus dans le « Bull. de la Soc. des sc. méd. et biol. de Montpellier et du Languedoc médit.».

En outre, E. Jeanbrau et P. Cristol ont précisé à la Société de biologie les limites de la créatininémie normale, sa répartition dans le sang et la valeur pronostique de sa rétention.

Dans ce travail nous exposerons successivement :

1° Les techniques de dosage de la créatinine ;

2° La créatininémie normale ;

3° La répartition de la créatinine dans les globules et le plasma;

4° Les facteurs physiopathologiques de l'hypercréatininémie ;

5° Le rapport de la créatininémie et de la constante uréo-sécrétoire ;

6° La répartition comparée de la créatinine dans le sang et les divers liquides d'épanchement.

7° La créatininémie et le rapport hémoméningé.

PREMIÈRE PARTIE

I

TECHNIQUES EMPLOYÉES POUR LE DOSAGE DE LA CRÉATININE DANS LE SANG

Différents procédés ont été employés pour le dosage de la créatinine dans le sang. Le dosage est effectué colorimétriquement en présence d'acide picrique et de soude, mais les désalbuminants changent avec les auteurs. Les procédés américains de Folin et de Myers sont basés sur le pouvoir désalbuminant de l'acide tungstique ou de l'acide picrique. Certains chimistes, Tcherkoff en particulier, emploient pour précipiter les albumines sanguines l'acide trichloracétique. Après avoir fait plusieurs essais avec divers désalbuminants tels que : l'acide picrique, l'acide trichloracétique, l'acide métaphosphorique, l'acide tungstique, en vue de doser la créatinine dans le sang, nous avons choisi enfin pour

ce dosage la méthode de Myers pour les raisons suivantes :

D'après Ch.-C. Guillaumin et P. Cristol, un filtrat de sang désalbuminé est d'autant plus riche en substances azotées que son acidité ionique est faible (celle-ci étant néanmoins suffisante pour que toutes les albumines soient précipitées). Cependant P. Cristol et S. Nikolitch ont montré qu'en plus de l'influence de l'acidité ionique du filtrat, l'acidité particulière de chaque désalbuminant se manifeste également ; l'acide métaphosphorique est parmi ces derniers celui qui donne les chiffres les plus forts d'azote non protéique. Au contraire, lorqu'on veut doser des substances à poids moléculaire faible, telles que l'urée, il semble que l'influence de l'acidité du filtrat et du désalbuminant ne soit pas aussi forte, car les divers filtrats donnent des chiffres comparables. Nous avons voulu vérifier ce fait avec la créatinine (P. M. : 113). Si l'on jette les yeux sur le tableau ci-après, on peut se rendre compte que ces diverses influences sont nulles dans ce cas et que pratiquement, avec les diverses acidités et les divers désalbuminants, on obtient les mêmes chiffres. Seule la technique de Myers donne des résultats plus élevés. Nous croyons que l'on peut attribuer cela au fait que dans la méthode de Myers on obtient un filtrat réalisant pratiquement une solution saturée d'acide picrique dans laquelle la couleur rouge servant au dosage est beaucoup plus intense et se développe plus rapidement.

TABLEAU I

Influence de la désalbumination sur le dosage de la créatinine dans les liquides albumineux

(Les chiffres sont exprimés en milligrammes et rapportés au litre)

	Myers	Moog	CCl^3COOH 8 °/°	Acide métaphosphorique fort	Acide métaphosphorique faible	Acide tungstique fort	Acide tungstique faible
Liquide d'ascite.....	20	18	18	16,6	19	19,6	17,6
Liquide d'hydrocèle....	17	18,8	18,8	19,6	18,6	19,2	18,6
Liquide de pleurésie....	14	12,4	12,1	12,4	12,4	11,2	12,4
Liquide d'hydrocèle....	13	7,2	7,3	8,0	7,9	7,3	7,5
Liquide d'hydrocèle....	17	16	15,8	15,4	16	15,8	15,8

Technique d'Otto Folin

Principe. — Elle consiste à désalbuminer le sérum sanguin par une solution saturée d'acide picrique et par l'acide picrique en poudre (1). Après désalbumination on filtre. Dans ce filtrat on ajoute de la soude. Il se forme un composé rouge (picramate de soude ?) dont la couleur doit nous servir à déterminer la teneur en créatinine du sérum désalbuminé.

Technique de Tcherkoff

On précipite les albumines sanguines par l'acide trichloracétique au 1/10. On filtre, on ajoute à 2 cc. 5 de filtrat une quantité égale d'acide picrique saturé et 1 cc.

(1) Plus tard Folin et Wu ont donné la préférence à l'acide tungstique comme désalbnminant.

d'une lessive de soude à 20 p. 100. On laisse reposer 10 minutes environ. Le dosage se fait par la méthode colorimétrique au moyen de l'appareil de Autenrieth et Kœnigsberg. La solution témoin se prépare de la façon suivante :

Dissoudre 50 milligr. de créatinine dans 7 cc. 5 d'acide picrique saturé. A ces 7 cc. 6 ajouter 7 cc. 5 d'acide trichloracétique à saturation et 3 cc. de lessive de soude à 20 p. 100. Si la teneur du sérum en créatinine dépasse la concentration de cette solution témoin, il faut diluer le sérum et tenir compte de la dilution dans les calculs.

Technique de Myers

Principe. — Il est le même que celui de la première technique de Folin, c'est-à-dire : précipitation des albumines par l'acide picrique et formation par la soude d'un composé rouge (picramate ?) dont l'intensité de couleur indique la teneur en créatinine du sérum. Cependant Myers a fait subir des modifications importantes à la technique du procédé de Folin.

Comme nous nous sommes servi de cette méthode dans tous nos dosages, nous croyons utile de la donner *in extenso*.

Technique. — On prend 20 cc. d'eau distillée, on ajoute 5 cc. de sérum, plasma ou globules et on précipite le tout par 1 gramme d'acide picrique purifié et sec. On agite soigneusement pendant 20 à 30 minutes pour que le mélange soit d'une belle teinte jaune. On filtre ou on centrifuge. On prend 10 cc. de filtrat dons lesquels on ajoute 0 cc. 5 de solution de soude à 10 p. 100.

Solution étalon. — On la prépare de la manière sui-

vante : On prépare une solution concentrée de créatinine à 1 o/oo dans HCl N/10. Cette solution est diluée au moment du besoin à 1/100, 1/200, 1/300, dans une solution d'acide picrique saturée, c'est-à-dire que l'on prépare des solutions à 0 gr. 010, 0 gr. 005, 0 gr. 003 o/oo.

La solution concentrée de créatinine dans HCl N/10 ne peut servir que 3 à 4 mois. Après ce temps, la solution se trouble et précipite par addition d'acide picrique saturé.

Mesurer 10 cc. de solution étalon de créatinine dans l'acide picrique à 0 gr. 01, de 0 gr. 005, de 0 gr. 003 o/oo et ajouter à chacun de ces étalons 0 cc. 5 de solution de soude à 10 p. 100. On compare au colorimètre de Dubosq la solution de créatinine à déterminer avec la solution étalon de la teinte la plus rapprochée.

Les couleurs seront comparées au colorimètre après un temps de repos à l'obscurité de 8 à 10 minutes. Si l'on dépasse ce temps, la coloration de la solution diminue légèrement, car le maximum d'intensité de coloration est obtenu vers la 10e minute.

Après avoir obtenu l'égalité des teintes au colorimètre la teneur en créatinine du sang à analyser est fournie par la formule suivante :

$$\frac{E}{S} \times C \times D = n \text{ milligr. de créatinine}$$

dans laquelle (E) signifie la hauteur de la solution étalon, (S) la hauteur du sérum à égalité de teinte que la solution étalon, (C) le titre de la solution étalon et (D) la dilution du sérum, plasma ou globules.

Dans le procédé de Myers le point le plus important est la purification de l'acide picrique. Pour cette purification nous nous sommes servi des deux méthodes suivantes : celle de Halverson et Bergeim et celle de S.-R. Benedict.

Méthode de Halverson et Bergeim. — A 50 grammes d'acide picrique, ajouter 700 cc. d'eau distillée. Faire bouillir jusqu'à ce que le mélange devienne limpide et pendant l'ébullition ajouter 10 cc. d'acide chlorhydrique concentré. Refroidir. Laver par décantation avec 100 cc. d'eau distillée. Répéter la cristallisation. Filtrer sur Buchner et laver avec environ 150 cc. d'eau distillée. Dessécher dans un dessiccateur ou entre des doubles de papier filtre. Avec cette méthode nous avons obtenu un rendement de 60 p. 100.

Méthode de S.-R. Benedict. — Verser dans un flacon de 2 litres en pyrex ou en bon verre de Bohême 400 gr. d'acide picrique non desséché et ajouter un litre de benzine pure. Faire bouillir énergiquement sur un bain de sable électrique en agitant de temps en temps pour éviter les projections. Sitôt que l'ébullition s'est installée, l'acide picrique se dissout pratiquement en totalité, laissant un résidu d'impuretés, en même temps que de l'eau qui se rassemble rapidement au fond quand le mélange ne bout pas. Le mélange aussi près du point d'ébullition que possible est versé sur un grand filtre à plis, préalablement imbibé de benzine. La solution est versée assez lentement pour que le sédiment étranger et l'eau restent dans le flacon. Ces impuretés (50 cc. environ) doivent être rejetées et ne pas être versées sur le filtre. On peut filtrer dans un entonnoir à filtration chaude mais ce n'est pas nécessaire. Le filtrat clair est reçu dans un récipient de deux litres environ. Après la filtation (10 à 15 minutes environ) le récipient est couvert avec un grand verre de montre et chauffé au bain de sable électrique, jusqu'à ce que tout l'acide picrique qui

avait déjà cristallisé se dissolve. Le récipient couvert est abandonné à la température du laboratoire sans agitation de quelques heures à une nuit. L'acide picrique a alors cristallisé au fond et sur les parois du flacon en grandes aiguilles jaunes, desquelles on peut enlever l'excès de benzine sans filtration. La masse cristalline est lavée deux fois avec une douce agitation avec 75 cc. de benzine chaque fois et le résidu est laissé à égoutter de 15 à 30 minutes. L'acide picrique est ensuite séché soit à l'air libre soit à l'étuve à 80° pendant quelques heures en remuant de temps en temps. Le produit est ensuite réduit en poudre en le pilant *légèrement* au mortier et conservé dans un flacon en verre jaune.

Rendement 85 p. 100. On peut récupérer la benzine en la distillant sous pression réduite au bain-marie.

Dans la préparation des étalons, on se sert de la solution d'acide picrique saturée que l'on essaye par la méthode de Folin et Doisy.

Essai d'une solution saturée d'acide picrique. — A 20 cc. de solution saturée d'acide picrique, ajouter 1 cc. de solution de soude à 10 p. 100. Laisser reposer 15 minutes. La couleur de la solution du picrate alcalin ainsi obtenue ne doit pas être plus de 2 fois plus foncée que celle de la solution saturée d'acide picrique.

Si l'acide picrique est extraordinairement pur, la couleur de la solution du picrate ne sera pas plus d'une fois et demie plus foncée que celle de la solution saturée d'acide picrique.

DEUXIÈME PARTIE

I

LA CRÉATININÉMIE NORMALE

Les travaux de l'Ecole américaine, en particulier ceux de Folin, Myers, Fine, Lough ont fixé les limites normales de la créatininémie entre 10 et 20 milligr. par litre de sérum. Gettler et Baker ont donné les taux de 5 à 10 milligr. Tcherkoff admet comme taux maximum 18 milligr.

Les dosages que nous avons effectués sur des sujets normaux ou atteints d'affections n'ayant aucun retentissement sur la créatininémie (bronchites, eczémas, lipomes, hydrocèles vaginales, hernies, etc. et qui sont au nombre de 29 nous ont montré des chiffres qui concordent avec ceux donnés par Myers dans son ouvrage récent « Practical chemical analysis of blood », c'est-à-dire compris entre 10 et 15 milligr. par litre de sérum.

Ce taux s'élève aux environs de 20 milligr. quand il s'agit des malades d'hôpital.

La créatininémie ne dépendant pas du régime alimentaire mais essentiellement de la destruction des seules albumines endogènes (musculaire principalement), nous avons remarqué qu'elle est moins variable que l'azotémie que nous avons toujours recherchée en même temps que la créatininémie.

TABLEAU II

La créatininémie normale

N°	Nom	Diagnostic clinique	Urée °/₀₀	Créatine °/₀₀
			gr.	milligr.
1	Bal.	Sujet normal.....	0,16	13,5
2	Pin.	—	0,25	20,0
3	Mon.	—	0,40	20,0
4	Bel.	—	0,25	20,0
5	Pem.	—	0,20	13,0
6	Azi.	—	0,22	15,0
7	Rem.	Eczéma.....	0,20	9,0
8	Aum.	Sujet normal.....	0,50	10,0
9	X.	—	0,20	12,0
10	Cér.	—	0,50	13,0
11	Fat.	—	0,20	11,0
12	Duc.	Bronchite.....	0,18	9,0
13	Ed.	Sujet normal.....	0,40	13,5
14	Cau.	—	0,50	13,0
15	Cab.	—	0,30	11,0
16	Foi.	—	0,30	10,0
17	Vil.	—	0,40	12,0
18	Al.	—	0,40	10,0
19	X.	—	0,35	17,0
20	Jap.	—	0,35	13,0
21	Gau.	—	0,35	12,0
22	X.	Bonchite chronique.....	0,20	10,0

23	X.	Hydrocèle	0,30	15,0
24	X.	—	0,40	14,0
25	Aum.	Sujet normal.....	0,30	12,0
26	Cont.	—	0,50	15,0
27	Cons.	—	0,30	13,0
28	Ger.	—	0,30	10,0
29	Jens.	—	0,45	12,0

II

RÉPARTITION DE LA CRÉATININE ENTRE LES GLOBULES ET LE PLASMA

Cette question fut traitée par différents auteurs, en particulier par l'Ecole américaine, mais on n'a pas établi encore de conclusions bien nettes et les opinions sont partagées quant à la répartition de la créatinine entre les globules et le plasma.

Pour les uns, la répartition serait sensiblement égale entre le plasma et le sang total. Ces auteurs n'ont trouvé que des différences très minimes, ce qui les a amenés à doser cette substance indifféremment soit dans le sérum, soit dans le sang total.

Pour d'autres et surtout pour Hunter et Campbell la répartition est différente mais cette étude n'a pas été poussée assez loin pour donner des conclusions précises.

Nous avons repris cette question et nous nous basons sur 50 dosages environ que nous avons faits successivement dans le plasma, le sang total et les globules. Les

résultats trouvés nous paraissent très intéressants et d'une très grande importance.

Nous avons étudié la répartition de la créatinine entre le plasma et les globules, tout d'abord dans des sangs *normaux*, ensuite dans des sangs *pathologiques*.

Pour pouvoir chercher la créatinine dans le plasma et les globules, nous avons recueilli le sang en présence d'oxalate de sodium destiné à empêcher la coagulation. La quantité d'oxalate doit être très minime, le maximum étant de 0 gr. 05 pour 30 cc. à 50 cc. de sang. Avec cette dose, jamais nous n'avons constaté dans nos dosages une diminution de la quantité de créatinine, comparativement à un échantillon du même sang recueilli sans oxalate.

Le plus souvent en dosant la créatinine dans le plasma et les globules, nous avons trouvé des écarts plus ou moins grands. Les différences varient dans des proportions diverses suivant que le sang est normal ou pathologique. En général nous avons trouvé que les globules contenaient une quantité plus grande de créatinine que le plasma, mais dans d'autres cas ces différences s'atténuent jusqu'à devenir nulles. Enfin dans certains cas nous avons trouvé une quantité de créatinine moindre dans les globules que dans le plasma. Mais dans tous nos dosages comparés de créatinine dans le plasma et le sérum nous n'avons constaté de différences et pratiquement on peut doser la créatinine soit dans le plasma, soit dans le sérum.

Sang normal. — Constamment dans le sang des sujets sains nous avons été frappé de trouver que la quantité de créatinine contenue dans le plasma est toujours inférieure à celle contenue dans les globules.

Cette différence est relativement assez élevée d'après les cas que nous avons examinés. Comme le montre le tableau III, nous trouvons que, pour le sang normal, la concentration des globules est toujours supérieure de 15 à 25 milligr. environ à celle du plasma.

TABLEAU III

Répartition de la créatinine entre les globules et le plasma
Sangs normaux

N°	Diagnostic	Urée °/₀₀	Plasma créatinine °/₀₀	Globules créatinine °/₀₀	Différence entre les globules et le plasma
		gr.	milligr.	milligr.	
1	sujet normal	0,50	10	27,5	17,5
2	—	0,30	15	35	20
3	—	0,45	13	26	13
4	hydrocèle	0,35	14	39	25
5	sujet normal	0,45	15	35	20
6	—	0,20	14	30	16
7	hernie	0,30	15	39	24
8	sujet normal	0,25	16	35	19
9	—	0,30	15	37	22

Sangs pathologiques. — C'est dans les cas pathologiques que, pour nous, la répartition de la créatinine entre le plasma et les globules présente un très grand intérêt. C'est en effet dans des cas de néphrite urémigène ou d'adénome prostatique que nous avons trouvé les faits les plus intéressants.

Ainsi, dans les néphrites azotémiques au début, nous avons remarqué que la répartition entre la quantité de créatinine du plasma et des globules est sensiblement

égale dans certains cas. Mais, dans d'autres où la maladie progresse, nous avons constaté que cette répartition est troublée en ce sens que la créatinine dans les globules augmente dans des proportions plus ou moins grandes, alors que celle du plasma est à la limite du taux pathologique (Tableau IV). Puis au fur et à mesure que la maladie s'aggrave, que les lésions rénales progressent, nous voyons que l'équilibre normal se trouble complètement. La quantité de créatinine des globules diminue proportionnellement tandis que celle du plasma augmente, et même cette quantité arrive à être égale à celle des globules (Tableau IV).

Enfin, dans les cas de néphrites azotémiques très graves, la quantité de créatinine dans le plasma se trouve être supérieure à celle des globules, comme l'indique le tableau V.

TABLEAU IV

Répartition de la créatinine entre les globules et le plasma
Sangs pathologiques I

N°	Nom	Diagnostic	Urée ° ⁰⁰	Sérum créatinine ° ⁰⁰	Globules créatinine ° ⁰⁰
			gr.	milligr.	milligr.
1	Ab.	néphrite azotémique au début	0,82	12	35
2	Cert.	— syphilitique	0,40	12	35
3	X.	— au début	0,53	12	25
4	Cu.	— —	0,62	11	25
5	Cn.	— —	0,20	20	50
6	Cab.	tuberculose rénale	0,50	12	45
7	Gri.	— bilatérale	0,50	30	100
8	X.	pleurésie avec épanchem[t]	1,30	35	57
9	Obl.	ptose rénale	0,81	17	40
10	Gu.	néphrite urémique sans signes de brightisme	1,81	30	60

11	Juf.	adénome prostatique	1,60	17	99
12	Rom.	cancer prostatique	0,70	29	31
13	Car.	—	0,20	13	25
14	Tei.	—	0,80	26	32
15	Mas.	—	0,75	15	40
16	Cal.	adénome prostatique	1,50	21	43
17	X.	cancer de la prostate	0,70	29	31

TABLEAU V

Répartition de la creatinine entre les globules et le plasma
Sangs pathologiques II

N°	Nom	Diagnostic	Urée ‰	Plasma créatinine ‰	Globules créatinine ‰
			gr.	milligr.	milligr.
1	Sal.	Néphrite urémique...	2,95	135	120
2	Siu.	...	1,60	75	62
3	Cr.	— ...	1,00	62,5	34
4	X.	Néphrite az. chro....	2,20	136	136
5	Son.	Néphrite urémique...	1,60	75	62
6	Sa.	Urémie gastro-intest.	1,00	66,5	34
7	Clo.	Hémiplégie.....	2,00	60	75
8	X.	Adénome prostatique.	1,40	55	55
9	Mait.	Hypertrophie.....	3,87	80	90

Les résultats obtenus dans cette étude nous amènent à conclure que, chez les individus normaux, la concentration de la créatinine des globules et du plasma n'est pas égale. Elle est toujours supérieure dans les globules.

Dans les cas pathologiques et surtout dans les néphrites urémigènes, l'écart qui existe normalement entre les globules et le plasma diminue et dans certains cas les taux peuvent être égaux dans ces deux milieux. Parfois, la quantité de créatinine globulaire peut être inférieure à la créatinine plasmatique. Comment expliquer ces

faits? Nous ne pouvons jusqu'à présent que formuler des hypothèses. Mais il nous faut bien admettre une diminution de la perméabilité des globules rouges dans les néphrites azotémiques. Or nous savons que la perméabilité des globules rouges est fonction, entre autres, de 2 facteurs : 1° la teneur en CO^2 du plasma ; 2° la teneur en cholestérine du sang. Nous savons en outre que dans les néphrites azotémiques la réserve alcaline diminue et que la cholestérinémie augmente, toutes choses qui diminuent la perméabilité globulaire. Cette perméabilité étant diminuée, tout se passe comme si les produits de déchet, tels que la créatinine, s'accumulent dans le plasma et, ne pouvant diffuser à travers la membrane périglobulaire, l'équilibre globules-plasma est rompu en faveur de ce dernier.

III

FACTEURS PHYSIOPATHOLOGIQUES DE L'HYPERCRÉATININÉMIE

Les dosages de la créatinine que nous avons effectués dans diverses maladies des appareils nerveux, circulatoire, uro-génital, respiratoire, les maladies du foie, tumeurs, etc., nous ont montré que la rétention de cette substance dans le sang est conditionnée par des facteurs d'inégale importance :

L'un mécanique, que nous avons observé dans les rétentions causées par les adénomes prostatiques. Ici la rétention de la créatinine comme celle de l'acide urique (Jeanbrau, Cristol et Nikolitch) est passagère et cède à l'intervention qui enlève l'obstacle mécanique.

L'autre rénal, facteur qui seul conditionne la rétention *durable* de la créatinine dans le sang. La recherche de la créatininémie peut nous fournir des données très importantes au point de vue du pronostic dans les néphrites urémigènes que nous avons particulièrement étudiées.

Le facteur rénal de l'hypercréatininémie. — A part le facteur mécanique, qui dans une certaine mesure présente une influence toute passagère sur l'augmentation de la créatinine dans le sang que nous étudierons plus loin, nous croyons avec Myers et Kilian que la rétention permanente de la créatinine est uniquement due aux lésions du parenchyme rénal.

L'hypercréatininémie constatée chez les néphritiques relève de l'imperméabilité rénale. Elle a la même pathogénie que l'hyperazotémie et l'hyperuricémie, mais cependant l'augmentation de la créatinine dans le sang présente une autre signification que celle de l'azotémie par suite des différences de pouvoir de concentration du rein vis-à-vis de ces 2 substances.

Myers et ses élèves ont établi que le pouvoir de concentration du rein est :

Pour l'acide urique.....	20
Pour l'urée.....	80
Pour la créatinine.....	100

Donc la rétention, la première en date, qui se fera dans un rein lésé sera celle de l'acide urique, ensuite suivant l'ordre du pouvoir de concentration l'urée sera retenue, et en dernier lieu la créatinine.

Ce fait que nous avons constaté souvent dans nos recherches nous amène à donner à l'hypercréatininémie une très grande valeur pronostique dans les néphrites urémigènes.

En discutant les résultats obtenus, nous pouvons envisager les points de vue suivants :

A) La créatininémie dans les néphrites urémigènes en général.

B) Les rapports qui existent entre la créatininémie et l'azotémie.

Et enfin discussion de quelques cas intéressants.

A) Nous avons étudié 27 cas de néphrite urémigène. Ceux-ci nous ont à peu près tous montré une élévation plus ou moins grande de la teneur du sérum en créatinine.

La quantité de créatinine trouvée dans les divers cas est en étroite dépendance avec l'imperméabilité rénale. Elle est toujours plus élevée que la normale, et chez un malade atteint de néphrite urémigène grave, cette quantité atteint 330 milligr., chiffre 20 fois plus grand que le taux normal de la créatinine.

Toutes les fois que la maladie présente un caractère très grave, l'hypercréatininémie est massive comme le démontrent les cas 6, 7, 9, 10, 12, 14, 19 du tableau VI.

TABLEAU VI

La créatininémie dans les néphrites urémigènes

N°	Nom	Diagnostic	Urée °/₀₀ gr.	Créatinine °/₀₀ milligr.	Observations
1	Pho.	Néphrite azotémique	0,90	38	en observation
2	Selp.	—	0,90	30	sorti de l'hôpital
3	X	—	1,80	35	mort
4	Ue.	—	0,80	50	mort
5	Du.	—	0,85	39	en observation
6	Bon.	—	1,45	78,5	mort un mois après le dosage
7	Gal.	—	2,95	136	mort
8	Ser.	—	1,00	62,5	mort
9	X	—	2,30	136	mort
10	Jau.	—	6,10	230	mort 3 jours après le dosage

11 Pau.	néphrite azotémique	2,30	55	mort
12 Ped.	—	5,50	150	mort
13 Cen.	—	0,80	40	mort 4 mois après le dosage
14 Bar.	—	2,70	80	en observation
15 Ar.	—	0,62	11	en observation
16 Just.	—	1,25	30	en observation
17 Galt.	—	0,60	13	en observation
18 Abl.	—	0,87	50	mort
19 Pau.	—	1,89	85	mort
20 Fel.	—	1,80	40	mort
21 Bec,	—	0,30	26	en observation
22 Duc.	—	5,90	330	mort le jour même du dosage

Nous avons pu suivre quelques-uns de nos malades et doser soit journellement soit à intervalles réguliers la créatinine, dosages qui nous ont montré que plus la maladie s'aggravait, plus la quantité de créatinine dans le sang augmentait. Cette augmentation montre très exactement la progression de la maladie qui se termine bientôt par la mort dans le coma urémique.

Toutes les fois que la valeur de la créatininémie dépasse 50 milligr. par litre, nous avons remarqué que le malade est emporté dans un intervalle de temps très court, variant de quelques jours à trois mois au plus. De là, nous concluons que les néphrites urémigènes avancées sont toujours caractérisées par une hypercréatininémie très forte qui, lorsqu'elle dépasse chroniquement le taux de 50 milligr. par litre, est d'un pronostic fatal à plus ou moins brève échéance.

Dans nos recherches, nous avons trouvé des cas où l'hypercréatininémie atteint le taux de 50 milligr. sans être mortels (un dans un cas de néphrite aiguë, les autres dans les affections de la prostate). Dans tous ces

cas, ces rétentions ont été passagères et étaient dues à un déséquilibre momentané de la fonction rénale et la créatininémie est redevenue normale dès que ces troubles ont disparu.

B Les rapports qui existent entre la rétention de l'urée et de la créatinine, que nous avons observés dans les néphrites urémigènes, nous paraissent être d'une très grande importance.

Dans les néphrites urémigènes graves, très avancées, présentant une forte rétention azotée, nous avons remarqué qu'une augmentation de l'urée allait de pair avec une augmentation de la créatinine. Ainsi dans un cas mortel de néphrite urémigène où le malade présentait tous les symptômes de cette affection type urémie gastro-intestinale, l'azotémie était de 1 gr. 11 p. 1000 et la créatininémie de 125 milligr. p. 1000 Tableau VII.

TABLEAU VII

Quatre cas de néphrite urémigène grave

N°	Nom	Diagnostic	Urée ‰	Créatinine ‰	Dates des dosages
			gr.	milligr.	
1	Gar.	Néphrite urémigène	5,20	150	8 novembre 1922
		—	5,30	185	10 —
		—	5,45	165	13 —
		—	6,10	230	15 novembre, mort
2	Ped.	Urémie gastrique	1,19	70	25 avril 1923
		—	2,11	75	26 —
		—	3,30	95	27 —
		—	4,41	125	28 —
		—	5,50	150	30 avril, mort

3 Rouv. Néphrite urémigène	1,50	83	4 octobre 1923
	2,30	150	5 décembre 1923
—	2,50	170	6 janvier 1924
—	3,00	195	26 —
—	3,10	256	mort le 23 janv. 1924 4 h. ap. la saignée
4 Brus. Néphrite urémigène	2,50	119	20 décembre 1923
—	2,80	170	30 —
	2,00	123	27 janvier 1924 (anasarque)
—	2,80	175	27 novembre 1924 (l'anas. a disparu) mort le 4 mars 1924

Dans un autre cas d'urémie comateuse, également mortel, le dosage effectué indique pour l'urée 6 gr. 10 p. 1000 et pour la créatinine 230 milligr. p. 1000 ; enfin un cas de coma urémique mortel nous a montré 5 gr. 90 d'urée et 330 milligr. de créatinine par litre de sérum.

Dans le tableau VII nous exposons les dosages successifs faits chez quatre malades cliniquement comparables et ceux-ci nous montrent très exactement l'augmentation parallèle de l'azotémie et de la créatininémie. Dans le cas n° 1, nous voyons même l'abaissement brusque comparable de l'urée et de la créatinine survenant chez notre malade en même temps que celui-ci réalise un anasarque énorme provenant d'une imperméabilité complète du rein au chlorure de sodium : quelques jours plus tard, l'élévation de la créatininémie a accompagné la fonte des œdèmes. Dans deux autres cas de néphrite urémigène grave, nous trouvons au contraire que, malgré une azotémie relativement peu élevée, la créatininémie était très forte. Elle dépassait 50 milligr. par litre de sérum, taux que nous considérons comme d'un pronostic fatal à brève échéance. Les deux malades sont

morts, et l'un d'eux, qui ne présentait qu'une azotémie de 1 gr., est mort le jour même du dosage avec une hypercréatininémie de 62 milligr. 5 p. 1000 (Tableau VI, nos 6 et 8).

Chez un malade présentant de petits accidents de brightisme, avec pollakiurie, sensation de doigt mort, bourdonnement d'oreilles, démangeaisons, crampes dans les mollets, l'azotémie était de 0,30 p. 1000 tandis que la créatininémie était de 26 milligr. p. 1000 (Tableau VI, n° 21).

Dans ces 3 derniers cas, nous voyons que la gravité de la maladie a été exprimée par le taux élevé de la créatinine dans le sang tandis que l'azotémie était relativement basse, ne permettant pas ainsi de prévoir l'issue fatale du malade, surtout chez le malade qui est mort le même jour du dosage avec 1 gr. d'azotémie p. 1000 (Cas Ler. Tableau VI, n° 8) avec un tableau clinique classique de coma urémique.

D'autre part, nous avons pu observer quelques-uns de nos malades qui ne présentaient comme symptôme d'intoxication urémique qu'une forte azotémie (Tableau VI, n° 2). Un cas particulièrement intéressant est celui d'un malade qui entre, le 10 mars 1923, à la clinique des maladies des voies urinaires pour une orchite gonococcique. Tout à fait par hasard, en voulant déterminer la constante d'Ambard en vue de recherches particulières, on trouve que ce malade présente une azotémie de 1 gr. 25 p. 1000. L'état de ce malade ne pouvait expliquer une si forte azotémie, aussi avons-nous tenu à doser la créatinine. La quantité de créatinine trouvée fut de 30 milligr. p. 1000.

Nous avons suivi ce sujet et jusqu'à présent rien n'est changé dans son état. La créatinine n'a pas aug-

menté, l'azotémie est toujours supérieure à 1 gr., le 21 mars elle s'est élevée à 1 gr. 81 p. 1000 pour tomber ensuite à 1 gr. 18 p. 1000 le 25 (Tableau VIII).

TABLEAU VIII

Hyperazotémie sans hypercréatininémie

N°	Nom	Diagnostic	Urée °/₀₀ gr.	Créatinine °/₀₀ milligr.	Observations
1	Gui.	hyperazotémie sans signe de brightisme	1,25	30	le 12 mars 1923
			1,81	30	21 mars 1923
			1,18	32	25 mai 1923

Dès que la quantité de créatinine dépasse le taux de 30 milligr. p. 1000, on doit la considérer comme pathologique.

Facteur mécanique de l'hypercréatininémie. — Le dosage de la créatininémie chez les prostatiques (Tableau IX), que nous avons effectué dans 20 cas, nous a montré que dans cette catégorie de malades on trouve le plus souvent de l'hypercréatininémie surtout dans les cas où l'affection de la prostate trouble la fonction rénale. La rétention de la créatinine, comme celle de l'acide urique et de l'urée, est passagère, et dès que l'obstacle qui a produit la rétention a cessé, la créatininémie retombe à son taux normal. Cette hypercréatininémie reconnaît pour causes la rétention et la distension vésicale qui réalisent ainsi un obstacle mécanique à l'excrétion rénale. Nous rappelons que, ainsi que E. Jeanbrau, P. Cristol et S. Nikolitch l'ont montré pour l'acide urique, la rétention de la créatinine, toute

temporaire dans ce cas, cède après la cystostomie qui décongestionne les reins et rétablit l'excrétion de l'urine dans des conditions qui se rapprochent de la normale (Tableau IX).

Ainsi dans un cas d'adénome prostatique (Tableau IX, n° 7), avant la taille, la créatininémie s'élevait à 55 milligr. p. 1000 ; quelques jours après, à la veille de l'énucléation, elle était de 12 milligr., chiffre absolument normal. Par suite du choc opératoire elle remonta à 22 milligr. le lendemain de l'opération, et enfin, après un repos d'un mois, elle redevenait normale à 18 milligr. pour 1000.

Etant donné que la rétention de la créatinine se produit après celle de l'acide urique et de l'urée, nous ne croyons pas que l'hypercréatininémie puisse nous fournir des renseignements bien utiles au début des affections de la prostate ; mais par contre, dans les cas graves, sa recherche peut être précieuse pour les indications opératoires, car, alors, sa présence indique une forte diminution de la perméabilité rénale.

TABLEAU IX

La créatininémie dans l'adénome prostatique

N°	Nom	Diagnostic	Urée °/₀₀	Créatinine °/₀₀	Observations
			gr.	milligr.	
1	Sal.	Adénome prostatique	0,45	17,5	
2	Sq.	—	0,35	12,5	
3	Al.	—	0,50	29,0	
4	Jof.	—	0,60	17,0	3 jours av. la taille
5	—	—	0,60	17,0	2 —
6	—	—	0,35	14,0	après la taille
7	Bes.	—	1,40	55,0	avant la taille
8	—	—	0,80	17,5	après la taille

9	—	Adénome prostatique	0,40	12,0	avant énucléation
10	—	—	1,10	22,0	lendemain de —
11	—	—	0,40	18,0	1 mois après énucl.
12	Siu.	—	0,60	10,0	
13	Cal.	—	1,75	30,0	
14	X.	—	1,50	22,0	
15	Geo.	—	0,70	29,0	
16	Cei.	—	0,80	26,0	

La créatininémie dans les affections cardiaqnes, hépatiques et chez les cancéreux, etc.

Jeanbrau, Cristol et Nikolitch ont montré dans l'étude de l'hyperuricémie que la rétention de l'acide urique dans le sang est conditionnée par quatre facteurs principaux : un facteur rénal, un facteur mécanique et nous venons de voir qu'il en est de même pour la créatinine. Mais en outre, l'hyperuricémie étant provoquée par trois autres facteurs, circulatoire, tissulaire et hépatique, nous avons voulu nous rendre compte si ces trois facteurs agissaient aussi sur la rétention de la créatinine.

Comme le montre le tableau X, on peut voir que le taux de la créatinine du sang n'augmente pas dans les affections cardiaques, de même que chez les malades atteints de tumeurs diverses ou d'affections hépatiques.

Comme le montre également le tableau X, nous avons pu doser la créatinine dans les diverses maladies de l'appareil nerveux, et tous ces dosages nous montrent que le taux de la créatinine dans le sang dans ces maladies est normal.

Nous n'avons jamais trouvé une rétention, même légère, de cette substance dans le sang, ce qui nous

amène à conclure que le système nerveux ne joue aucun rôle dans la production de l'hypercréatininémie.

TABLEAU X

Créatininémie et affections diverses

N°	Nom	Diagnostic	Urée °/₀₀ gr.	Créatinine °/₀₀ milligr.
1	Ber.	cancer du sein	0,30	10,6
2	Jir.	cancer de la face	0,40	7,5
3	Rom.	— de la prostate	0,70	29,0
4	Rap.	— —	0,70	13,0
5	Teis.	— —	0,80	26,0
6	Mas.	— —	0,30	15,0
7	X.	— —	0,35	11,0
8	Max.	— des bourses	0,40	11,0
9	Jeu.	— —	0,45	26
10	Maq.	— du foie	0,30	15
11	Calm.	hypertension	0,25	16
12	Ism.	hypertension	0,35	17
13	Gau.	artério-sclérose	0,62	27
14	X.	—	0,35	30
15	X.	ictère	0,40	14
16	Moy.	cancer du foie	0,20	15
17	Ber.	ictère par rétention	0,30	15
18	X.	cirrhose hypertrophique	0,40	22
19	Mir.	ictère	0,35	26
20	Tau.	ictère	0,30	15
21	Mon.	idées hypocondriaques	0,40	20
22	Del.	idées de persécution	0,35	15
23	Dep.	paralysie générale	0,40	15
24	H.	paraphasie	0,60	15

25	Pau.	dépression, mélancolie	0,20	13
26	Dep.	céphalée	0,30	15
27	Fal.	crises convulsives	0,20	11
28	Cau.	céphalée	0,50	13
29	Dur.	lipomanie	0,30	11
30	Bon.	—	0,37	17
31	Ber.	syndrome parkinsonien	0,20	12

IV

CRÉATININÉMIE ET CONSTANTES URÉO-SÉCRÉTOIRES

E. Jeanbrau, P. Cristol et S. Nikolitch ont montré que « la recherche du taux de l'acide urique sanguin est le moyen d'exploration rénale qui présente la plus grande sensibilité ». En effet, si en général l'augmentation de l'uricémie est parallèle à l'élévation de la constante d'Ambard, il n'en est pas toujours de même et quelquefois il y a dissociation nette entre les valeurs de l'uricémie et de la constante. L'uricémie peut être déjà pathologique alors que la constante est normale. Cela s'explique bien si l'on se rappelle les pouvoirs de concentration différents du rein vis-à-vis de l'acide urique et de l'urée. Le rein a en outre, pour la créatinine, un pouvoir de concentration très élevé (100) et la créatinine n'est retenue que lorsque les constantes sont anormalement élevées (0,234; 0,76) et que déjà une forte rétention uréique s'est installée (Tableau XI).

TABLEAU XI

Créatininémies et constantes uréo-sécrétoires

N°	Nom	Diagnostic	Constante d'Ambard	Constante américaine	Créatinine °/°°	Urée °/°°
					milligr.	gr.
1	Issard.	Bacillose rénale droite	0,039		14	0,10
2	Bald.	Lipome du grand pectoral	0,042		13,5	0,16
3	Rond.	Ancienne néphrite aiguë guérie	0,045		14	0,20
4	Cabr.	Epididymite bacillaire	0,049		10,3	0,17
5	Galt.	Cystite	0,057	8,6	18	0,20
6	Mourg.	Lithiase rénale droite	0,059	9,4	12	0,15
7	Chaffe	Bacillose rénale droite	0,068		15	0,30
8	Bessig.	—	0,076		12	0,33
9	Palom.	—	0,076		11	0,30
10	Rado.	Bacillose rénale gauche	0,089		20	0,50
11	Cabro.	Bacillose rénale droite	0,090		12	0,32
12	Mme Aves.	—	0,096		14	0,45
13	Dulcie.	—	0,120	4,9	18	0,33
14	Oliv.	Ptose du rein droit	0,125		17	0,45
15	Marty.	Bacillose rénale droite	0,130		11	0,50
16	Mme Rav.	Pyonéphrose bilatérale	0,145	3,6	15	0.50
17	Doule.	Bacillose rénale droite	0,145		15	0,37
18	Lagrar.	Insuffisance rénale post. infect.	0,150	3,8	17,0	0,60
19	Tril.	Bacillose génitale	0,165		15,0	0,45
20	Alpha.	Néphrite chronique	0,234		30,0	0,90
21	Mme Bou.	—	0,76		78,5	1,45

V

DIFFUSIBILITÉ DE LA CRÉATININE DANS LE SANG ET LES DIVERS LIQUIDES D'ÉPANCHEMENT

Pour déterminer si la créatinine est également répartie dans le sang et les différents liquides d'épanchement, nous avons dosé la créatinine respectivement dans ces deux milieux.

Les résultats que nous avons obtenus dans les diverses maladies telles que : hydrocèles, pleurésies, ascites et d'autres encore, prouvent (Tableau XII) que la créatinine est également répartie entre ces divers produits pathologiques et le sang. Aussi cela nous amène à conclure que le dosage de cette substance peut s'effectuer indifféremment soit dans le sérum sanguin, soit dans ces divers liquides.

TABLEAU XII

Répartition de la créatinine dans les divers liquides d'épanchement

N°	Nom	Diagnostic	Créatinine dans le sang p. mm. — milligr.	Créatinine dans les liquides d'épanchement p. p. — milligr.
1	Re.	Ascite	12,4	12,5
2	Ost.	Hydrocèle	15	15
3	Ben.	Pleurésie	35	35
4	Pié.	Ascite	17	20
5	Roc.	Hydrocèle	15	16
6	Tio.	Pleurésie	14	14
7	Gau.	Hydrocèle	15	15

VI

CRÉATININÉMIE ET RAPPORT HÉMOMÉNINGÉ

En 1917, le professeur Derrien a montré qu'une substance sans tropisme spécial existant dans le sang dialyse dans le liquide céphalo-rachidien d'autant plus facilement que son poids moléculaire est plus faible. La concentration dans ce liquide varie en raison inverse de la racine carrée de sa concentration isotonique.

Le rapport du taux d'une substance dans le liquide céphalo-rachidien et le sang au rapport hémoméningé est constant, si l'on étudie ces liquides dans des conditions d'équilibre biologique déterminées.

Ce rapport est : 0,5 pour la glucose
1,2 pour NaCl

Pour établir si la créatinine obéit à la loi de Derrien, comme le glucose, les chlorures et l'alcool (Cristol, Blouquier de Claret et Nikolitch), nous avons dosé cette substance respectivement dans le sang et le liquide céphalo-rachidien, après avoir pris toutes les précautions habituelles, c'est-à-dire en prenant le sang et le liquide céphalo-rachidien à jeun et en faisant la

ponction veineuse en même temps que la ponction lombaire.

D'après les dosages que nous avons effectués (Tableau XIII), dans 19 cas nous constatons que la créatinine se trouve dans 11 cas presque également répartie entre le sang et le liquide céphalo-rachidien, dans 6 cas le rapport hémoméningé se rapproche du rapport prévu 0,66 et dans 2 cas y est inférieur.

Comme on le voit, la créatinine ne semble pas toujours obéir à la loi de Derrien. Des auteurs américains, Myers et Morriss Fine, ont fait aussi des dosages comparés dans le sang et le liquide céphalo-rachidien (Tableau XIV). Ces deux auteurs, toutefois, ne connaissaient pas la loi de Derrien et nous avons recalculé nous-même le rapport hémoméningé. Ce rapport prend des valeurs variant entre 0,8 et 0,4, oscillant autour du chiffre théorique 0,66.

D'autre part, il se pourrait qu'au niveau des plexus choroïdes il se fasse de même qu'au niveau de l'épithélium rénal un équilibre « créatine-créatinine », et alors le rapport hémoméningé ne devrait pas être calculé par la formule :

$$\frac{\text{Créatinine C. R.}}{\text{Créatinine S.}}$$

mais par la formule :

$$\frac{\text{Créatinine totale C. R.}}{\text{Créatinine totale S.}}$$

Le terme créatinine totale voulant désigner la somme:

Créatine préformée + Créatinine

Mais il faut remarquer, en outre, comme nous l'a indiqué le professeur Derrien, que sa loi n'a pour lui qu'une valeur de loi approchée expliquant le mécanisme

fondamental de la répartition hémoméningée en négligeant les influences secondaires possibles.

Or, il est à souligner que la moyenne de nos chiffres se rapproche avec un léger excès des chiffres théoriques prévus.

La moyenne des chiffres de Myers et Fine se rapproche des mêmes chiffres théoriques avec un léger défaut.

Et si maintenant nous faisons la moyenne de ces deux moyennes (les nôtres et celles calculées avec les chiffres de Myers et Fine), nous obtenons exactement les chiffres prévus par la loi de Derrien (1). Nous ne croyons pas qu'il y ait là une simple coïncidence.

La philosophie scientifique moderne ne soutient-elle pas que les meilleures lois physiques ne sont aussi que des lois statistiques moyennes ?

---

(1) Chez 10 enfants normaux le rapport $\frac{\text{Créatine C. R.}}{\text{Créatine S.}}$ a été trouvé égal à 0,60 en 1917 (The cerebrospinal fluid of children. — American Journal of diseases of children, 1917, t. XIII, p. 34-43).

TABLEAU XIII

Créatinine et rapport hémoméningé

N°	Nom	Créatinine sang	Créatinine dosée	C. R. calculée	K théorique	K expérimental	Créatinine C. R. / Créatinine S. trouvée	Créatinine C. R. / Créatinine S. calculée
1	Sel.	15	8,4	9,9	3,6	3,02	0,56	0,66
2	Gir.	9	5	5,9	3,6	2,97	0,55	0,66
3	We.	54	30	35,0	3,6	2,97	0,55	0,66
4	Jaf.	17	15	11,2	3,6	4,48	0,83	0,66
5	Ros.	29	17	19,0	3,6	2,6	0,58	0,66
6	Rum.	10	12	6,6	3,6	6,4	1,2	0,66
7	Ber.	22	15	14,5	3,6	4,6	0,86	0,66
8	W.	14	12	9,0	3,6	4,5	0,85	0,66
9	Mas.	15	10	10,0	3,6	3,6	0,66	0,66
10	Mas.	11	10	7,2	3,6	4,8	0,90	0,66
11	Puy.	12	10	7,9	3,6	4,1	0,83	0,66
12	Ben.	15	15	10,0	3,6	5,4	1,0	0,66
13	Gau.	14	15	9,0	3,6	5,4	1,0	0,66
14	W.	13	11	8,5	3,6	5,1	1,0	0,66
15	Lur.	17	16	11,2	3,6	5,0	0,94	0,66
16	Tris.	15	16	10,0	3,6	5,4	1,0	0,66
17	Beu.	16	12	10,5	3,6	4,05	0,75	0,66
18	Vid.	17	8	11,2	3,6	2,5	0,47	0,66
19	Clear.	175	45	115,0	3,6	1,35	0,25	0,66
	Moyennes				3,6	4,14	0,77	0,66

TABLEAU XIV

Créatinine et rapport hémoméningé

(Tableau établi avec les chiffres de Myers et Fine)

N°	Créatinine sang	Créatinine dosée	C. R. calculée	Créatinine C. R. / Créatinine S. trouvée	K expérimentale
1	48	39	31	0,81	4,45
2	48	21	31	0,43	2,36
3	108	40	67	0,37	2,03
4	23	18	14	0,78	4,24
5	20	13	13,9	0,65	3,57
6	31	13	20	0,41	2,25
7	26	14	16	0,53	2,91
8	28	13	18	0,46	2,53
9	25	12	16	0,44	2,42
10	25	18	16	0,72	3,96
			Moyennes :	0,56	3,07
			Théorie :	0,66	3,6
Moyennes des moyennes de nos chiffres et de ceux de Myers et Fine :				0,66	3,6
			Théorie Derrien :	0,66	3,6

CONCLUSIONS

1° La technique de Myers est actuellement celle qui convient le mieux pour le dosage de la créatinine du sang. On réalise avec elle une solution saturée d'acide picrique qui permet le développement intégral de la couleur servant au dosage. Cependant les divers désalbuminants acides peuvent pratiquement être employés, car les chiffres se rapprochent sensiblement de ceux obtenus avec le procédé de Myers.

2° Les valeurs normales de la créatininémie sont comprises entre les chiffres extrêmes de 10 à 20 milligr. o/oo dans le sérum ou le plasma. Les globules contiennent chez les sujets normaux un taux plus élevé de créatinine. L'écart entre les deux composants du sang se réduit dès qu'on s'élève de l'échelle des créatininémies pathologiques, et dans les cas de néphrite urémigène mortels à brève échéance on voit quelquefois la créatininémie plasmatique devenir plus élevée que la créatininémie globulaire. Ce phénomène s'expliquerait par la diminution de la perméabilité globulaire due à la baisse de la réserve alcaline du sang et à l'élévation de la cholestérinémie.

3° L'élévation du taux de la créatinine du sang est régie par deux facteurs d'inégale importance :

a) Un facteur rénal qui, lui seul, provoque des hypercréatininémies permanentes dans les néphrites chroniques urémigènes. Ces hypercréatininémies apparaissent le plus souvent tardivement, alors que déjà l'hyperuricémie et l'hyperuréoémie se sont installées. Elles servent de base à un pronostic fatal dans une échéance de quelques jours à trois mois au plus lorsque la créatinine du sérum atteint et dépasse le chiffre de 50 milligr. par litre.

b) Un facteur mécanique, réalisé dans les adénomes prostatiques, qui crée une hypercréatininémie passagère. Cette rétention comme d'ailleurs celle de l'urée et de l'acide urique cède à l'acte opératoire.

4° Contrairement à ce que Jeanbrau, Cristol et Nikolitch ont montré pour l'acide urique, l'hypercréatininémie ne se produit pas dans les maladies s'accompagnant soit de déséquilibre de la tension artérielle, soit de cytolyse. Elle ne se produit pas non plus chez les hépatiques.

5° La créatinine est uniformément répartie dans le plasma et les liquides d'épanchement.

6° A ne considérer que les cas particuliers, la répartition de la créatinine entre le sang et le liquide céphalorachidien semble faire, le plus souvent, exception aux lois de Derrien sur l'équilibre hémoméningé. Mais les valeurs *moyennes* des chiffres trouvés par nous et par Myers et Fine concordent exactement avec ceux calculés d'après ces lois.

7° Ce que nous venons de dire montre bien l'importance pronostique de la créatininémie dans les néphrites urémigènes. La créatinine dans ces maladies doit être dosée dans le sang, surtout si l'azotémie n'a pas une

élévation en rapport avec la gravité du tableau clinique. En général cependant l'hypercréatininémie n'apparaissant qu'après l'hyperuricémie et l'hyperuréocémie, les rétentions azotées dans les néphrites urémigènes réalisent bien le rythme en échelon mis en lumière par les auteurs américains, Myers en particulier. Dans ces conditions, on voit bien, comme on l'a montré déjà, que si la recherche de l'uricémie est d'un secours précieux au point de vue « dépistage » de l'imperméabilité rénale au début, celle de l'uréoémie permet d'en suivre la marche progressive. Mais, dans la plupart des cas, l'élévation de la créatininémie constitue l'élément de pronostic le plus précieux, dont la valeur est indiscutablement plus grande que celle du seul dosage de l'urée sanguine.

En ma qualité de Censeur de tour, j'ai lu la Thèse ayant pour titre :

Contribution à l'étude physiopathologique de la créatininémie,

par Alexandre Boukovala.

Je pense que la Faculté peut en permettre l'impression.

Montpellier, le 7 mars 1924.

Le Professeur,

E. DERRIEN.

Vu :

Montpellier, le 8 mars 1924.

Le Doyen,

EUZIÈRE.

Vu et permis d'imprimer :

Montpellier, le 11 mars 1924.

Le Recteur,

Jules COULET.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE (1)

Première partie

Otto Folin. — Determination of creatinine in blood, milk and tissues. Journal of biological chemistry (T. 13, 13 juin 1913).

— On the preparation of creatine and creatinine and standards creatinine solutions. Journ. of biol. chem. (T. 17, p. 463, 1893).

— On the determination of creatinine and creatine in urine. Journ. of biol. chem. (T. 17, p. 469, 1914).

— On the determination of creatinine and creatine in blood, milk and tissues. Journ. of biol. chem. (T. 17, p. 475, 1914).

Mac Crudden F. H. and Sargent C. S. — The occurence and determination of creatine in the urine. Journ. of biol. chem. (T. 24, p. 423, 1915).

Otto Folin and Doisy F. A. — Impure picric acid as a source of error in creatine and creatinine determinations. Journ. of biol. chem. (T. 28, p. 349, 1916-1917).

Hunter Andrew and Campbell W. R. — A hitherto neglected factor affecting the determination of minute quantities of creatinine (Journ. of biol. chem. (T. 28, 335, 1916-1917).

Tchertkoff. — Recherche de la creatinine dans le sang. Rev. med. de la Suisse romande (Décembre 1917).

---

(1) Nous ne citons dans cet index bibliographique que les mémoires importants se rattachant étroitement à notre sujet et que nous avons consultés.

Halverson and Bergeim. — The determination of small amounts of calcium, particularly in blood. Journ. of biol. chem. (T. 32, p. 159, 1917).

Gettler Alexander O. — Factors involving the accuracy of creatinine determinations in human blood. Journ. of biol. chem. (T. 29, p. 47, 1917).

Théodore Kuttner. — A modification of Folin's method for the estimation of creatinine in blood. Journ. of biol. chem. (T. 29, XII, 1917).

Denis W. — The determination of creatinine and creatine in blood. Journ. of biol. chem. (T. 35, p. 513, 1918).

Marcelle Wahl. — Créatine et créatinine (Thèse Paris, 1918).

Deuxième partie

Folin et Denis. — Creatine and creatinine contents in blood Journ. of biol. chem. (13 juin 1913).

Myers et Lough. — The creatinine of the blood in nephritis. Its diagnostical value. Arch. of intern. med. (Octobre 1915, p. 536).

Otto Folin and W. Denis. — On the creatinine and creatine content of blood. Journ. of biol. chem. (T. 17, p. 487, 1914).

— Protein metabolism from the stand point of blood and tissue analysis. An interpretation of creatine and creatinine in relation to animal metabolism. Journ. of biol. chem. (T. 17, p. 493, 1914).

Philip A. Schaffer. — Observations on creatine and creatinine. Journ. of biol. chem. (T. 18, p. 525, 1914).

Victor C. Myers and Morris S. Fine. — The non protein nitrogenous compounds of the blood in nephritis with special reference to creatinine and uric acid. Journ. of biol. chem. (T. 20, 391, 1915).

Hunter A., Campbell W. R. — A hitherto neglected factor affecting the determination of minute quantities of creatinine. Journ. biol. N.-Y., 1916, XXVIII, p. 335-348.

Wilson D. Wright and Plass. — Creatine and creatinine in whole blood and plasma. Journ. of biol. chem. (T. 29, p. 413, 1917).

Hunter, Andrew and Campbell, Walter R. — The probable accuracy in whole plasma of colorimetric determination of creatinine and creatine. Journ. of btol. chem. (T. 29, p. 195, 1917).

— The amount and distribution of creatinine and creatine in normal human blood. Journ. of biol. chem. (T. 33, p. 169, 1918).

Myers et Kilian. — Blood creatinine in nephritis. Amer. Journ. of med. Sciences (1919, p. 675).

Myers. — Chemical changes in the blood. Journ. labor. and clinic. St-Louis (1919-1920, p. 566).

— Chemical changes in the blood in disease III Creatinine. Journ. labor. and clinic. St-Louis (1919-1920, p. 566 573).

Feigl. — Ueber das Vorkommen von Kreatinin im Blute bei Gesunden und Kranken. Biochemische Zeitung (1920, p. 2c4).

Myers. — Creatinine. Pratical chemical analysis of blood. London, Henry Rimpton, 1921.

Rabinovitch. — Pronostic value of blood creatinine in nephritis. Canadian med. assoc. Journ. Mai 1921, n° 5.

Maclean Hugh. — Modern methods in the diagnostic and treatment of renal disease. Lond. 1921, Constable, 110, p. 8.

Annes Dias (Porto-Alègre). — Licoas de clinica medica, 1922, 1 vol.

M. Nathan. — La créatininémie. Sa valeur pronostique dans les néphrites. Presse médicale (4 novr 1922).

Jeannette Allen Behre and Stanley R. Benedict. — Studies in creatine and creatinine metabolism. On the question of the occurence of creatinine and creatine in blood. Journ. of biol. chem. (T. 52, p. 11, mai 1922).

Slosse A. — Recherches sur la teneur du sang en créatine et créatinine. Soc. roy. des sc. méd. et nat. de Brux., vol. jubil. Brux. 1922, p. 155-162.

Ed. Moreau et J. Diamant. — Diagnostic et pronostic des néphrites urémigènes par le dosage clinique de la créatinine dans le sang. Progrès médical (7 juillet 1923).

Major R. H. — The use of creatinine as a test of renal fonction Journ. amer. med. ass. Chicago (1923, T. 30, 384-385).

Hubbard. — Creatinine determinations in the blood. Clifton med. bull. Clifton Springs 1923-1924.

Underhill.— The relative concentration ratio of some constituents of the urine. The distribution betwecn plasma and corpuscles and the condition in the blood of urea, creatinine, inorganic phosphate and uric acid. Brit. J. Exper. path. Lond., 1923-1924.

P. Cristol, S. Nikolitch et A. Boukovala. — Influence de la créatinine sur le dosage de l'acide urique total du sérum. Bull. de la Soc. des sciences méd. et biol. de Montp. et du Lang. méd., t. 4, fasc. 2, p. 67-70, 8 décembre 1922.

— Uricémie, créatininémie et constantes uréo-sécrétoires. Bull. de la Soc. des sciences méd. et biol. de Montp. et du Lang. médit., t. 4, fasc. 5, 9 mars 1923.

— Diffusibilité clinique comparée de l'acide urique et de la créatinine. Bull. de la Soc. des sciences méd. et biol. de Montp. et du Lang. médit., t. 4, fasc. 5, 16 mai 1923.

— Influence de la désalbumination sur le dosage de la créatinine dans les liquides albumineux. Soc. des scienc. méd. et biol. de Montp. et du Lang. méd. Séance du 4 mai 1923.

— Créatininémie et créatininorachie. Société des scienc. méd. et biol. de Montp. et du Lang. médit. Séance du 27 avril 1923.

E. Derrien. — Premiers résultats de dosages comparés des chlorures et du glycose du sang et du liquide céphalo-rachidien chez l'homme. Bull. Soc. chimique de France (4), t. 25, p. 206-207. Communication à la section de Montpellier, 13 juillet 1917.

— Chimisme hémoméningé. Contribution à la physiopathologie comparée du sang et du liquide céphalorachidien, 23 mars 1918. Montpellier médical, t. 40, p. 171-180.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette École, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque!

MONTPELLIER. — IMPRIMERIE « L'ABEILLE », 14, AVENUE DE TOULOUSE